

DENTAL AND ORAL COMPOSITION

Publication number: JP3127719 (A)

Publication date: 1991-05-30

Inventor(s): DAIAN KAMINZU; FURANSHISUKUSU YOHANNESU HIETSU +

Applicant(s): UNILEVER NV +

Classification:

- international: *A61K8/00; A61K8/19; A61K8/21; A61K8/24; A61K8/27; A61K8/36; A61K8/365; A61Q11/00; A61K8/00; A61K8/19; A61K8/30; A61Q11/00; (IPC1-7): A61K7/16; A61K7/18*

- European: A61K8/19; A61K8/21; A61K8/24; A61K8/27; A61Q11/00

Application number: JP19900267508 19901004

Priority number(s): GB19890022434 19891005

Abstract of JP 3127719 (A)

PURPOSE: To obtain a composition for oral cavity containing specific amount of a stannous salt and a zinc salt and having high anti-plaque effect. **CONSTITUTION:** This composition is obtained by adding a mixture of a stannous salt in an amount of 0.01-10wt.% based on total amount of the composition with a zinc salt (preferably zinc citrate trihydrate) in an amount of 0.05-5wt.%, especially 0.1-3wt.% expressed in terms of zinc ion. The stannous salt is preferably compounded in an amount of 0.02-5wt.% in the case of a salt having high solubility such as tin (II) fluoride and in an amount of 0.1-5wt.% in the case of a salt having low solubility such as tin (II) pyrophosphate.

⑫ 公開特許公報(A) 平3-127719

⑬ Int. Cl.⁵

識別記号

庁内整理番号

⑭ 公開 平成3年(1991)5月30日

A 61 K 7/16
7/18

7252-4C
7252-4C

審査請求 未請求 請求項の数 9 (全7頁)

⑮ 発明の名称 歯口用組成物

⑯ 特 願 平2-267508

⑰ 出 願 平2(1990)10月4日

優先権主張 ⑱ 1989年10月5日 ⑲ イギリス(GB) ⑳ 8922434.9

⑳ 発 明 者 ギアン・カミンズ イギリス国、ウィラル・エル・48・2・エイチ・エフ、ウ
エスト・カービー、カルディ・ロード・55

㉑ 発 明 者 フランシス・ヨハンネス・ヘツリット・フ
アン・デル・アウデラ イギリス国、チエシャー・エル・64・6・キュー・キュ
ー、サウス・ウィラル、ネストン、パークゲイト・ロー
ド・104 “キンフォーンズ”

㉒ 出 願 人 ユニリーパー・ナム オランダ国、ロツテルダム、バージミスターズ・ヤコブ
ローゼ・ベンノートシ
ヤープ プレーン・1

㉓ 代 理 人 弁理士 川口 義雄 外4名

明 細 書

1. 発明の名称

歯口用組成物

2. 特許請求の範囲

- (1) 口内で使用し得る媒質中に、組成物全体の0.01〜10重量%の第一スズ塩と(亜鉛イオンとして計算して)0.05〜5重量%の亜鉛塩との混合物からなる抗菌活性システムを含む抗菌効果の大きい歯口用組成物。
- (2) 抗菌活性システムが0.02〜5重量%の高溶解度第一スズ塩を含む請求項1に記載の組成物。
- (3) 第一スズ塩がフッ化第一スズである請求項1又は2に記載の組成物。
- (4) 抗菌活性システムが0.1〜5重量%の低溶解度第一スズ塩を含む請求項1に記載の組成物。
- (5) 第一スズ塩がピロリン酸第一スズである請求項1又は4に記載の組成物。
- (6) 抗菌活性システムがフッ化第一スズとビ

ロリン酸第一スズとの混合物を含む請求項1、3又は5のいずれか一項に記載の組成物。

(7) 抗菌活性システムが(亜鉛イオンとして計算して)0.1〜4重量%の亜鉛塩を含む請求項1から6のいずれか一項に記載の組成物。

(8) 亜鉛塩がクエン酸亜鉛三水合物である請求項1から7のいずれか一項に記載の組成物。

(9) 歯口用組成物の抗菌活性システムとしての第一スズ塩と亜鉛塩との混合物の使用。

3. 発明の詳細な説明

本発明は抗菌効果を有する歯口用組成物(oral composition)、例えば歯磨き、含嗽剤、ゲル、歯肉下リンス組成物、練り歯磨き、歯磨き粉、チューイングガム、ペースト状予防剤、薬用ドロップ、つまようじ等に係わる。

抗菌活性歯口用組成物はこれまでも多数提案されてきた。しかしながら、既存の組成物の多くは抗菌(anti-plaque)効果が余り高くない、+

分な抗菌効果を示す数少ない組成物の1つは、
 抗菌塩剤として亜鉛化合物を使用する組成物であ
 る。この種の組成物は例えば米国特許第4,022,880
 号(Vinssonら)に詳述されている。抗菌塩剤として
 は、亜鉛化合物以外に第一スズイオンも知られて
 いる。これは、例えば“Tooth Surface Inter
 actions and Preventive Dentistry”, IRL Press
 Ltd. (London) 1981, 33~37ページのSvatan及び
 Rolfs著“The Role of stannous pyrophosphate
 in the plaque-inhibiting effect of denti
 frices containing stannous fluoride”に詳述さ
 れている。抗菌組成物の分野では多数の製品が
 開示されているにも拘わらず、抗菌作用と口腔
 内で発生し得る望ましくない反応との間のバラン
 スが的確な更に優れた歯垢除去製品の開発が要求
 されている。

本発明者は、第一スズ化合物を亜鉛化合物と組
 合わせて使用すると抗菌効果が増大することを

発見した。そこで本発明は、第一スズ化合物と亜
 鉛化合物との混合物を抗菌歯活性システムとして
 含む抗菌効果のより高い歯口用組成物を提供す
 る。

本発明で使用するのに適した第一スズ化合物は、
 無機又は有機対イオンを含む任意の第一スズ化
 合物である。この化合物は溶解度の高い第一スズ塩
 又は溶解度の低い第一スズ塩であり得る。溶解度
 の高い第一スズ塩は、例えばフッ化第一スズ、塩
 化第一スズ、フッ化塩化第一スズ、酢酸第一スズ、
 フッ化第一スズナトリウム、フッ化第一スズカリ
 ウム、ヘキサフルオロジロコニウム酸第一スズ、
 硫酸第一スズ、酒石酸第一スズ、グルコン酸第一
 スズ、クエン酸モノ第一スズ二ナトリウム等であ
 る。これらの高溶解度第一スズ塩のなかで好まし
 いのはフッ化第一スズである。

溶解度の低い第一スズ塩は、例えばピロリン酸
 第一スズ、メタリン酸第一スズ、シュウ酸第一ス

-3-

ズ、リン酸第一スズ、クエン酸第一スズ等であ
 る。好ましい低溶解度第一スズ塩はピロリン酸第
 一スズである。種々の高溶解度第一スズ塩の混合
 物、種々の低溶解度第一スズ塩の混合物、並びに
 高溶解度第一スズ塩と低溶解度第一スズ塩との混
 合物を使用してもよい。好ましい混合物はフッ化
 第一スズとピロリン酸第一スズとの混合物である
 る。

高溶解度第一スズは本発明で使用するできるが、
 貯蔵安定性が低い傾向がある。第一スズイオンは
 水溶液に溶解するとその中で不活性スズ化合物に
 変換され易く、その結果十分な抗菌歯活性が得ら
 れなくなる。従って、溶解度の高い第一スズ塩を
 使用する場合には、歯口用組成物を貯蔵する間の
 活性溶解第一スズイオン量を減少させるか、又は
 別の方法で第一スズイオンを安定にする配慮が必
 要となる。

溶解度の低い第一スズ塩を使用する場合に於ては、

-4-

酸化第一スズもしくは酸化第一スズ水和物のよう
 な沈着物を発生することなく十分な量の活性溶解
 第一スズイオンが組成物中に存在するように配慮
 する必要がある。そのための方法の1つは、例え
 ばピロリン酸第一スズのような第一スズ塩を適量
 のアルカリ金属ピロリン酸塩、アルカリ金属クエ
 ン酸塩又はフッ化物源で可溶化することからなる。

歯口用組成物中の第一スズ塩の含量は通常、抗
 菌作用をもたらす効果的な量の活性溶解第一ス
 ズ塩が組成物中に存在するように決定される。こ
 の含量は、高溶解度第一スズ塩の場合には、通常
 歯口用組成物の0.01~10重量%、好ましくは0.02
 ~5重量%、特に好ましくは0.1~3重量%であり、
 低溶解度第一スズ塩の場合には通常0.05~10重量
 %、好ましくは0.1~5重量%、特に好ましくは
 0.1~3重量%である。

本発明で使用するのに適した亜鉛化合物は、無
 機又は有機対イオンを含む任意の高溶解度又は低

-5-

-6-

溶解度亜鉛化合物である。この種の亜鉛塩の具体例は米国特許第4,022,880号(Winsonら)に列挙されている。本発明はこの米国特許を参考として包含する。好ましい亜鉛塩はクエン酸亜鉛三水合物である。本発明で使用する亜鉛塩の量は通常、歯口用組成物の0.05～5重量%（亜鉛イオンとして計算）、好ましくは0.1～4重量%、特に好ましくは0.1～3重量%である。

本発明の歯口用組成物は、組成物の最終形態、即ち歯磨き、含嗽剤、ゲル等に応じて、一般的な添加成分を一般的な量で含む口内使用に適した性質を含む得る。例えば、歯磨きを製造する場合には、本発明の組成物は通常研磨性洗浄剤を3～75重量%の量で含む。適当な研磨性洗浄剤は粉砕もしくは未粉砕粒状アルミナ；シリカセロゲル、ヒドロゲル、エーロゲル及び粒状沈降シリカ；ピロリン酸カルシウム、不溶性メタリン酸ナトリウム；炭酸カルシウム；オルトリン酸二カルシウム；

-7-

むのが普通である。

本発明の組成物は任意に用いられる他の種々の成分、例えば香料、糖酸ナトリウムのような甘味料、二酸化チタンもしくは酸化亜鉛のような白化剤、保存剤、ビタミンC及びEのようなビタミン、他の抗歯垢剤例えば銅塩、サンギナリン、アラントイン、 α -アミノ安息香酸誘導体、ヘキサチジン、クロルヘキシジン、3-(4'-プロピルヘプタチル)-4-(2'-ヒドロキシエチル)-モルホリン、トリクロサン(Triclosan)(2',4,4'-トリクロロ-2'-ヒドロキシジフェニルエーテル)のような抗菌剤、ジ-及び/又はテトラ-アルカリ金属ピロリン酸塩のような抗結石剤、pH調整剤、着色剤、抗腐食剤例えばカゼイン、カゼインダイジェスト(casein digest)、トリメタリン酸ナトリウム、フッ化ナトリウム及びフルオロリン酸ナトリウム、シリコーンポリマーのような染色防止化合物、置換サリチルアニリドのような抗炎症剤、植物エキス、敏感な歯の

-9-

粒状水酸化リン灰石等である。

歯磨きはまた、水及び保湿剤を含む歯相を10～99重量%含む得る。典型的な保湿剤はグリセロール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、プロピレングリコール、水素化部分加水分解多糖、等である。

歯磨きの場合には更に、結合剤又は増粘剤、例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、キサンタンゴム、アイルランドコケ、トラガカントゴム、微粉シリカ及びヘクトライトも0.5～10重量%含む得る。歯磨きの一般的成分としてはその他に、石鹸のような界面活性剤、陰イオン系、非イオン系、陽イオン系、両性及び/又は両性イオン系合成洗浄作用界面活性剤があり、その含量は0.2～5重量%である。

本発明の組成物は、含嗽剤の場合にはアルコール、可溶化剤を含み、ゲルの場合には増粘剤を含

-8-

ための緩衝剤例えば磷酸カリウム及びクエン酸カリウム、ポリビニルメチルエーテル-無水マレイン酸ポリマーのようなポリマー等も含み得る。

本発明の組成物は、より優れた抗歯垢効果を有するだけでなく、歯肉炎防止効果及び抗結石効果も有する。第一スズ塩及び亜鉛塩の混合物は歯肉炎の薬の製造にも使用し得る。この混合物は口内細菌叢に対する抗菌作用が大きい。第一スズ塩及び亜鉛塩は歯口用組成物の同一相で使用し得、又は各々が別の相に存在するように、例えば一方がいわゆるストライプ状糊り歯磨きのストライプ相に含まれ且つ他方がそのストライプ糊り歯磨きの主相に含まれるようにし得る。組成物中にフッ化物源も存在する場合には、このフッ化物源が第一スズ塩含有相から分離した相の中に存在するようにし得る。

本発明の歯口用組成物は任意の所望のpH値を有するように配合し得る。好ましくは、組成物のpH

-10-

が3.5～5.5になるように配合する。

以下に実施例を挙げて本発明をより詳細に説明する。

実施例1

歯の表面の歯垢の増加を抑制する上での本発明の歯磨き組成物の効果を、下記の標準的歯垢増加測定方法に従って測定した。この歯垢増加測定方法は、J.Clin.Periodontol.,1974,1,166-174に記載のBarropの方法である。この方法は、歯肉縁に隣接する歯の表面の歯垢量を評価するものであり、下記の手順で実施される。

各被験者は午後遅くに、活性剤を含まない(後述の組成の)単なる練り歯磨きで、歯垢をできるだけ多く除去するように任意の時間にわたって歯を磨く。その直後に、所与の被検練り歯磨きを1.5g用いて1分間磨く。口を水で濯いで残留練り歯磨きを除去し、柔らかいラグダの毛のブラシを用いて歯にエリスロシン(Erythrosin)水溶液(0.5

%/w)を塗布することにより残留歯垢を検出する。過剰染料を水で濯ぎ落とし、16箇の歯(四分の一の区毎に3～6)の各々について歯垢量を評価し記録する。記録された歯垢量を P_0 と名付ける。

各被験者は、その後18時間が口腔衛生処理を行わず、18時間が経過したら水で口を濯いで食物残渣及び粘菌唾液を除去する。次いで、前記方法で歯垢を評価し記録する(P_{18})。各歯について記録した $P_{18}-P_0$ の値を平均して被験者当たりの $P_{18}-P_0$ 値を算出する。この試験で得られる全被験者の値の平均が歯垢増加値である。少なくとも12人の被験者のパネルを使用する。活性成分を含まない練り歯磨きを用いた場合の歯垢増加値は通常22～26である。次いで、各試験処理毎に歯垢増加抑制作用(plaque growth inhibition-PCI)を計算する。これは、無作用プラシーボと比較した抑制率(%)、即ち

$$PCI = \frac{PG_{p1} - PG_v}{PG_v} \times 100\%$$

で表される。

-11-

前述の活性成分を含まないだの練り歯磨きの組成は下記の通りである。

成分	%
アルミナ三水合物	50.00
グリセリン	27.00
ヒドロキシエチルセルロース	0.95
二酸化チタン	0.50
水	100の残り

下記の組成物のPCIを前記試験プロトコールに従って評価した。

-12-

組成物	A	B	C	D	E	F
成分(重量%)						
シリカセロゲル	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0	14.0
シリカエーロゲル	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0	9.0
ソルビトールシロップ(70%)	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0	45.0
ポリエチレングリコール(NH1500)	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
キサンタンガム	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
サッカリン	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23	0.23
安息香酸	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19	0.19
二酸化チタン	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
香料	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
フッ化ナトリウム	-	-	-	0.33	-	0.33
フルオロリン酸一ナトリウム	1.1	1.1	1.1	-	1.1	-
ピロリン酸第一スズ	1.0	2.0	-	1.0	1.0	1.0
クエン酸亜鉛三水合物	-	-	0.5	-	0.5	0.5
水	残り100まで					
PGI値	26	16	14/9	0	-	-
	25	-	-	-	32	34
	24	-	30	-	50;37;41	-
	26	-	-	0	42;38	-

-14-

実施例2

下記の組成物の歯垢増加抑制作用を実施例1の方法で調べた。

組成物	G	H	J
成分(重量%)			
アルミナ	54.25	54.75	55.25
ソルビトール(70%)	27	27	27
キサンタンガム	0.88	0.88	0.88
二酸化チタン	0.5	0.5	0.5
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5	1.5	1.5
サッカリン	0.23	0.23	0.23
安息香酸	0.19	0.19	0.19
香料	1.0	1.0	1.0
ピロリン酸第一スズ	-	1.0	1.0
フルオロリン酸一ナトリウム	1.1	1.1	1.1
クエン酸亜鉛三水合物	-	-	0.5
水	残り100まで		
PGI値(平均)	0	23	33

この実施例でも、本発明の組成物(J)は比較組

成物(G、H)より優れた抗歯垢作用を示した。

実施例3

下記の組成物を調製し、実施例1の方法で夫々のPGI値を測定した。

組成物	K	L
成分(重量%)		
シリカセロゲル	10.50	10.50
シリカエーロゲル	10.00	10.00
ソルビトール(70%)	67.87	67.95
ポリエチレングリコール(NH1500)	5.0	5.0
エタノール	1.8	1.8
ラウリル硫酸ナトリウム	1.47	1.47
香料	0.77	0.77
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.3	0.3
ナトリウムサッカリン	0.3	0.3
着色剤	0.15	0.15
安息香酸ナトリウム	0.08	0.08

-15-

-137-

-16-

風味増進剤	0.4	0.4
水酸化ナトリウム(50%溶液)	0.25	-
フッ化第一スズ	0.46	-
クエン酸亜鉛三水合物	0.50	0.50
ピロリン酸第一スズ	-	1.00
フッ化ナトリウム	-	0.25
水	-	残り100まで
PGI値(平均)	30	32

実施例4

"The effect of dentifrice containing zinc citrate and Triclosan in developing gingivitis", Journal of Periodontal Research 24 (1989), 75ページに記載のC.A.Saxtonの方法に従い、3つの組成物の歯垢及び歯肉炎の低下を2つの21日間実験的歯肉炎検査で調べた。検査Iで調べた組成物は組成物E及びCであり、検査IIでは組成物Eと下記の組成物Mとを調べた。

-17-

組成物	歯垢減少		歯肉炎軽減	
	検査I	検査II	検査I	検査II
C	9%	-	19%	-
E	19%	27%	43%	47%
M	-	39%	-	62%

(符号「-」は検査しなかったことを意味する)

これらのデータから明らかなように、本発明の組成物は抗歯垢効果及び抗歯肉炎効果が他の組成物より速かに優れている。

実施例5

練り歯磨き組成物N、O及びPの相対的抗歯垢活性を、48時間歯垢スクリーニングモデルを用いて評価した。組成物Nは実施例3の組成物と類似のものであるが、クエン酸亜鉛を含まない。組成物Oは組成物Kと同じであり、組成物Pは実施例3の組成物Lと同様であるが0.25%のフッ化ナトリウムの代わりに0.46%のフッ化第一スズを含む。検査は、検査員にもパネリストにも製品のアイデ

-19-

組成物M

成分	重量%
シリカキセロゲル	10.00
シリカエーロゲル	8.50
ソルビトール(70%)	45.00
ポリエチレングリコール(MW1500)	5.00
ラウリル硫酸ナトリウム	1.5
二酸化チタン	1.0
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	0.9
サッカリン	0.2
香料	1.0
フルオロリン酸一ナトリウム	0.80
クエン酸亜鉛三水合物	0.50
ピロリン酸第一スズ	1.00
トリクロサン(Triclosan)	0.50
水	100までの残り

これらの検査の結果は下記の通りであった。

-18-

ンティティを知らせないダブルブラインド法で行った。パネリストには、検査に参加するための所定の基準を満たすという要件を課した。

パネリストの口内全体にわたって歯肉上清掃と歯石除去を行った。その後パネリストに、次の48時間は指定された被験製品以外の歯口衛生手段を使用しないように指示した。処理は、朝(監視下)と晩の一日2回で2日間行った。翌日、パネリストに検出溶液を使用してもらい、DMPI(Distal Mesial plaque index)歯垢評価システムを用いてRamford歯の歯垢を調べた。

処理は次のように標準した。即ち、パネリストが各処理毎に25%練り歯磨きスラリーを15ml使用するようにし、処理スラリーは毎日新しく調製した。得られた結果は下記の通りである。

-20-

組成物	アラシーボ(水)と比較した 糖質増加抑制率(%)
N	24.3
O	40.6
P	55.6

出願人 ユニバーサル・ファームローズ
 ・ベンチマーク・システムズ
 代理人 弁護士 川口 義雄
 代理人 弁護士 中村 至
 代理人 弁護士 船山 武
 代理人 弁護士 佐藤 淳
 代理人 弁護士 坂井